

Substitution hormonale dans deux situations cliniques

G. Girardet Nendaz

Novembre 99

Plan

- TSH et maladies cardiovasculaires
- TSH après cancer de l'endomètre

Cas 1: Mme S.G. 55 ans

- Ménopause à 50 ans, pas de substitution hormonale
- FRCV: AF+, tabagisme
- AA: infarctus antérieur du myocarde il y a un mois (CK 770)
- PTCA CX, IVA 20-50%

Faut-il substituer la patiente?

TSH et prévention cardiaque secondaire

- **Etudes rétrospectives (6, 1987-97):**
diminution de la récurrence de maladie coronarienne de 35-80% et de la mortalité de 50%.
- Biais de sélection potentiel
- **Etudes prospectives randomisées:**
une seule publiée avec “hard outcomes”
(MEDLINE 66-99)

Randomised trial of Estrogen plus Progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS. JAMA 1998;282:605-13)

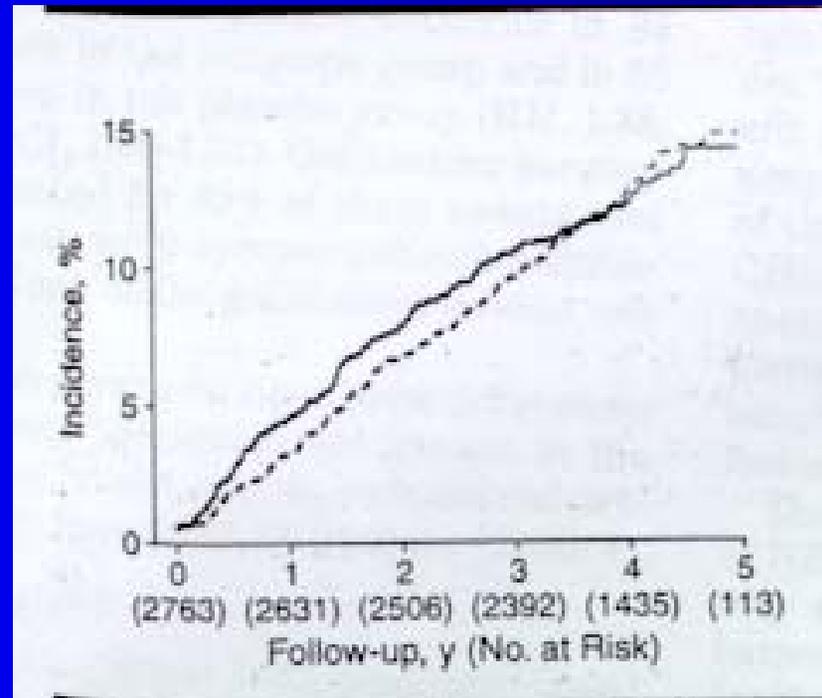
- 2763 femmes
- Age: 44-79 ans (moyenne 67 ans)
- Mal. coronarienne > 6 mois
 - Infarctus 17%
 - IC 10%
 - PTCA 45%
 - Pontage 42%

HERS. JAMA 1998;282:605-13

- **Intervention:**
 - CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg
 - placebo
- **Follow-up:** 4 ans
- **Main outcomes:**
 - Infarctus myocarde
 - Décès de cause cardiaque

HERS. Résultats

- Pas de différence significative entre les deux groupes (RR 0.99, CI 0.80-1.22)



HERS. Résultats

- **Maladie thromboembolique:**
 - TSH: 34 femmes
 - placebo: 12 femmes ($p = 0.02$)
 - **Risque augmenté de trois fois**

HERS. Conclusions

- Abstention de substitution recommandée en prévention secondaire sauf si patiente déjà sous substitution lors d'événement cardiaque
- Augmentation des événements thromboemboliques
- Accent sur statines et beta-bloqueurs

Commentaires

- Contrast avec études rétrospectives
- Applicables seulement aux patientes ayant mêmes caractéristiques que dans l'étude
- Choix du progestatif.

Cas 2: Mme F.S., 55ans

- Ménopause à 51 ans, substitution hormonale E2 + NETA
- Cancer endomètre pT1a à 54 ans: chirurgie
- FRCV: HTA, AF+
- MC: bouffées de chaleur et inquiétude (ostéoporose)

Peut-on substituer la patiente?

Traitements alternatifs?

TSH après cancer endomètre

- **Trois études rétrospectives**

- Creasman. *Obstet Gynecol* 1986;67:326 (221 patientes, stade I)
- Lee. *Gynecol Oncol* 1990;36:189 (144 patientes, stade I)
- Chapman. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195. (123 patientes, 112 stade I et 11 stade II)

TSH après cancer endomètre: Résultats

	<u>Traitées</u>	<u>Non Traitées</u>
• Taux de récurrences (%)	0-3,2	8-14,9
• Intervalle avant récurrence (mois)	22-28	16-28
• Taux de survie (%)	98-100	91-97

TSH après cancer endomètre: Conclusions

- TSH non contrindiquée si Ca endomètre stades I ou II car risques < bénéfices

MAIS...

- Etudes rétrospectives non randomisées
 - Mauvais risques non traités
 - Disparités dans début, durée, type de TSH
- Etude randomisée en cours (an 2000)

Traitements alternatifs des bouffées de chaleur

Prévalence des symptômes (%)

- Vasomoteurs 53 40-70
- Dépression/irritabilité 57 45-60
- Troubles du sommeil 52 40-65

- Symptômes maximaux: 54 ans

Stadberg. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:442

BC: Rappel physiologique

- Dysrégulation du centre pulsatile de GnRH de l'hypothalamus
- Perturbation de l'activité des récepteurs alpha centraux
- Diminution du seuil du thermostat central
- Changement circulatoire impliqués dans le gain/perte de chaleur corporelle

BC: Caractéristiques

- Durée: 0.5 - 5 ans post-ménopause
- Ménopause naturelle \neq chirurgicale
(Berg. Maturitas 1988;10:193-9)

	<u>Naturelle</u>	<u>Chirurgicale</u>
• Taux de BC à 2 ans	43%	100 %
• à 10 ans	10%	80%

Traitements alternatifs

	<u>Efficacité (%)</u>
● Melbrosin	43.2
● Ginseng	45.8
● Russian root	33.3
● Vit. E	42.8
● Vit. B	49.6
● Acupuncture	51.3
● Bracelets magnét.	35.3
● TSH	70-90
● 40-60% d'utilisatrices (TSH 20%)	

Stadberg. Acta Obstet Gynecol Scand 1997,76:442

Autres traitements des BC

- Agonistes α -2 adrenergiques centraux
 - Méthyldopa - Aldomet (1981)
 - Clonidine - Catapressan (1984)
- Etudes contradictoires: efficacité 0- 68%
- Effets secondaires dépassent les bénéfices
 - sécheresse buccale
 - somnolence, fatigue
 - troubles orthostatiques, vertiges, céphalées
 - troubles du rythme cardiaques

Autres traitements des BC

- Progestatifs
 - Acétate de medroxyprogestérone - Prodafem
 - 10-20 mg/j
- Efficacité reconnue (40-60%)
- Effets secondaires
 - Tension mammaire
 - Rétention hydrique

Autres traitements des BC

- Anti-dopaminergique
 - Véralipride - Agréal (1988)
- Bonne tolérance clinique; Efficacité: 80%
- Effets secondaires
 - tension mammaire
 - nausées
 - Syndrome extrapyramidal rare
- Disponible en France uniquement

Autres traitements des BC

- Antidépresseur, inhibiteur de la capture de la sérotonine
 - Trazodone (1995)
- Efficacité surtout contre irritabilité, dépression, insomnie.
- Pas d'amélioration significative des BC
- Effets secondaires:
 - Sécheresse buccale, sédation, hypotension.

Pansini Clin Exp Obstet Gynecol 1995; 22(4):341

Qu'en est-il de la Tibolone?

- Tibolone - Livial (1982)
- Analogue de Norethynodrel
- 3 métabolites différents avec affinité différente pour récepteurs estrogènes / progestatifs / androgènes
- Efficacité sur les BC: 60%
- Aboutit à une atrophie de l'endomètre: 90% des cas après 2 ans de traitement.

Tibolone

- Néanmoins...
- Saignements sous Tibolone: 12 - 20%
 - Ginsburg Maturitas 1996 24: 107-110
 - 47 /400 patientes
 - Hyperplasie endomètre: 2 patientes
 - Carcinome in situ: 2 patientes
 - Polype cervical ou endométrial 11 patientes
 - Pas de cause organique 23 patientes

Conclusion. Mme F.S.

1. Estrogénothérapie reste le premier choix
2. Traitements alternatifs: sans action sur endomètre mais d'efficacité moyenne:
 - MPA, veralipride, tibolone
 - antidépresseurs (SSRI)